

10/519356/9, 356

(12) NACH DEM VERTRAG FÜR DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. Januar 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/002477 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/4155, 31/4178, 31/433, 31/42, C07D 403/12, 417/12, 413/14, 403/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/005898

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juni 2003 (05.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 29 070.9 28. Juni 2002 (28.06.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CEZANNE, Bertram [DE/DE]; Bahnstrasse 74, 64546 Mörfelden-Walldorf (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE]; Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE). MEDERSKI, Werner [DE/DE]; Katzenellnbogenweg 1, 64673 Zwingenberg (DE). TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Im Langewann 54, 69469 Weinheim (DE). GLEITZ, Johannes [DE/DE]; Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE). BARNES, Christopher [BG/DE]; Alleestrasse 21, 65812 Bad Soden (DE).

(74) Anwalt: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

A1

(54) Title: 2-(PHENYL)-2H-PYRAZOLE-3-CARBOXYLIC ACID-N-4-(THIOXO-HETEROCYCLYL)-PHENYL-AMIDE DERIVATIVES AND CORRESPONDING IMINO-HETEROCYCLYL DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS FOR USE AS INHIBITORS OF THE COAGULATION FACTORS XA AND/OR VIIA FOR TREATING THROMBOSES

WO 2004/002477 A1

(54) Bezeichnung: 2-(PHENYL)-2H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE-N-4-(THIOXO-HETEROCYCLYL)-PHENYL-AMID DERivate UND ENTSPRECHENDE IMINO-HETEROCYCLYL DERivate SOWIE VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DER KOAGULATIONSFAKTOREN XA UND/ODER VIIA ZUR BEHANDLUNG BON THROMBOSEN

(57) Abstract: The invention relates to the novel compounds of formula (I), wherein D, M, W, X, Y, T, R¹ and R^{1'} are defined as in patent claim 1. The inventive compounds are inhibitors of coagulation factor Xa and can be used in the prophylaxis and/or therapy of thromboembolic diseases and in the treatment of tumors.

(57) Zusammenfassung: Neue Verbindungen der Formel (I) worin D, M, W, X, Y, T, R¹ und R^{1'} die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa und können zur Prophylaxe und/oder Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und zur Behandlung von Tumoren eingesetzt werden.

BEST AVAILABLE COPY

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

REC'D 10 NOV 2003

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P02/103-vegs	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehende Punkt 5 PCT
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/ 05898	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 05/06/2003	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/06/2002

Anmelder

MERCK PATENT GMBH

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2.

Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3.

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

2-(PHENYL)-2H-PYRAZOL-3-CARBONSÄURE-N-4-(THIOXO-HETEROCYCLYL)-PHENYL-AMID DERIVATE UND ENTSPRECHENDE; IMINO-HETEROCYCLYL DERIVATE SOWIE VERWANDTE VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DER KOAGULATIONSFAKTOREN XA UND/ODER VIIA ZUR BEHANDLUNG VON THROMBOSEN

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

wie vom Anmelder vorgeschlagen

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

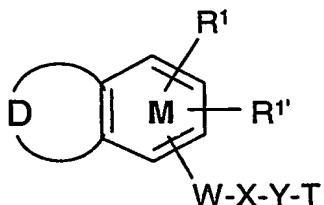
weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

2-(PHENYL)-2H-PYRAZOL-3-CARBONSAURE-N-4-(THIOXO-HETEROCYCLYL)-PHENYL-AMID
 DERIVATE UND ENTSPRECHENDE IMINO HETEROCYCLYL DERIVATE SOWIE VERWANDTE
 VERBINDUNGEN ALS INHIBITOREN DER KOAGULATIONSFAKTOREN XA UND/ODER VIIA ZUR
 BEHANDLUNG VON THROMBOSEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



10

worin

D fehlt oder

eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen

20

Stickstoffes durch Hal, A,

-[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-Het, -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR², CON(R²)₂, NR²COA, NR²SO₂A, COR², SO₂NR² und/oder S(O)_mA auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein kann,

25

M ein Phenylring oder ein aromatischer Heterocyclus, der 1-2 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann,

R¹, R^{1'} jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN,

30

COOR², CON(R²)₂, C(=S)N(R²)₂,

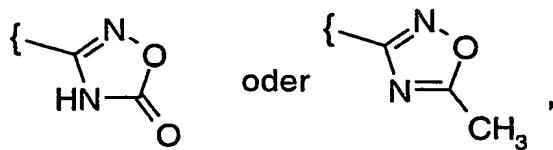
-[C(R³)₂]_n-Ar, -[C(R³)₂]_n-Het oder -[C(R³)₂]_n-Cycloalkyl,

-[C(R³)₂]_n-N(R³)₂, CN, unsubstituiertes oder einfach durch

C(=O)R³, COOR³, OR³, OCOR³, OCOOR³ oder durch eine

35

konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes -C(=NH)-NH₂,



5 R^2 H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$,
 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

10 R^2' H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$, $-[C(R^3)_2]_n-Het'$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$,
 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

15 $R^{2''}$ H, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar'$ oder $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$,
 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ oder $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$,

20 R^3 H oder A,

25 W einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R^2 substituiert
sein kann,

30 X $CONR^2$, $CONR^2C(R^3)_2$, $-C(R^3)_2NR^2$ oder $-C(R^3)_2NR^2C(R^3)_2$,
 $-C(R^3)_2O-$, $-C(R^3)_2OC(R^3)_2-$ oder NR^2CO ,

35 Y Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,

40 T einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch $=S$, $=NR^2$,
 $=N-CN$, $=N-NO_2$, $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$
substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A,
 $-[C(R^3)_2]_n-Ar$, $-[C(R^3)_2]_n-Het$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$, OR^3 , $N(R^3)_2$,
 NO_2 , CN , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A ,
 COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $S(O)_m A$ substituiert sein kann,

45 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder
durch $-CH=CH$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F
ersetzt sein können,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 ,
 $N(R^3)_2$, NO_2 , CN, $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$,
 NR^3SO_2A , COR^3 , $SO_2N(R^3)_2$, $S(O)_m A$,
 $-[C(R^3)_2]_n-COOR^2$ oder $-O-[C(R^3)_2]_o-COOR^2$ substituiertes Phenyl,
 5 Naphthyl oder Biphenyl,
 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes
 Phenyl oder Benzyl,
 Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 10 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
 der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch
 Carbonylsauerstoff, =S, =N(R^3)₂, Hal, A, $-[C(R^3)_2]_n-Ar$,
 $-[C(R^3)_2]_n-Het^1$, $-[C(R^3)_2]_n-Cycloalkyl$, $-[C(R^3)_2]_n-OR^2$,
 15 $-[C(R^3)_2]_n-N(R^2)^2$, NO_2 , CN, $-[C(R^3)_2]_n-COOR^2$,
 $-[C(R^3)_2]_n-CON(R^2)^2$, $-[C(R^3)_2]_n-NR^2COA$, $NR^2CON(R^2)^2$,
 $-[C(R^3)_2]_n-NR^2SO_2A$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $S(O)_m A$ substituiert
 sein kann,
 20 Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen,
 der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch
 Carbonylsauerstoff, =S, =N(R^3)₂, Hal, A, $OR^{2''}$, $N(R^{2''})_2$, NO_2 , CN,
 $COOR^{2''}$, $CON(R^{2''})_2$, $NR^{2''}COA$, $NR^{2''}CON(R^{2''})_2$, $NR^{2''}SO_2A$, $COR^{2''}$,
 25 $SO_2NR^{2''}$ und/oder $S(O)_m A$ substituiert sein kann,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1 oder 2,
 m 0, 1 oder 2,
 30 o 1, 2 oder 3
 bedeuten,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

5 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor Xa inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen
10 Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren Faktor VIIa, Faktor IXa und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

20 Aromatische Amidinderivate mit antithrombotischer Wirkung sind z.B. aus der EP 0 540 051 B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO 00/71515 oder WO 00/71516 bekannt. Cyclische Guanidine zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen sind z.B. in der WO 97/08165 beschrieben.
25 Aromatische Heterocyclen mit Faktor Xa inhibitorischer Aktivität sind z.B. aus der WO 96/10022 bekannt. Substituierte N-[(Aminoiminomethyl)-phenylalkyl]-azaheterocyclamide als Faktor Xa Inhibitoren sind in WO 96/40679 beschrieben. Pyrazolderivate kennt man aus WO 01/29006 oder aus WO 02/24690.
30

35 Der antithrombotische und antikoagulierende Effekt der erfindungsgemäßen Verbindungen wird auf die inhibierende Wirkung gegenüber der aktivierten Gerinnungsprotease, bekannt unter dem Namen Faktor Xa, oder auf die Hemmung anderer aktiverter Serinproteasen wie Faktor VIIa, Faktor IXa oder Thrombin zurückgeführt.

Faktor Xa ist eine der Proteasen, die in den komplexen Vorgang der Blutgerinnung involviert ist. Faktor Xa katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die nach Quervernetzung elementar zur Thrombusbildung beitragen. Eine Aktivierung von Thrombin kann zum Auftreten von thromboembolischen Erkrankungen führen. Eine Hemmung von Thrombin kann jedoch die in die Thrombusbildung involvierte Fibrinbildung inhibieren.

5 Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G. F. Cousins et al. in *Circulation* 1996, 94, 1705-1712 erfolgen.

10 Eine Inhibierung des Faktors Xa kann somit verhindern, daß Thrombin gebildet wird.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sowie ihre Salze greifen durch Inhibierung des Faktors Xa in den Blutgerinnungsprozeß ein und hemmen so die Entstehung von Thromben.

20 Die Inhibierung des Faktors Xa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J.

25 Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223 beschrieben.

30 Die Messung der Inhibierung von Faktor Xa kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.* 1994, 71, 314-319 erfolgen.

35 Der Gerinnungsfaktor VIIa initiiert nach Bindung an Tissue Faktor den extrinsischen Teil der Gerinnungskaskade und trägt zur Aktivierung des Faktors X zu Faktor Xa bei. Eine Inhibierung von Faktor VIIa verhindert

somit die Entstehung des Faktors Xa und damit eine nachfolgende Thrombinbildung.

Die Inhibierung des Faktors VIIa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und 5 antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo- Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VIIa wird z.B. von H. F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81 beschrieben.

10

Der Gerinnungsfaktor IXa wird in der intrinsischen Gerinnungskaskade generiert und ist ebenfalls an der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa 15 beteiligt. Eine Inhibierung von Faktor IXa kann daher auf andere Weise verhindern, daß Faktor Xa gebildet wird.

Die Inhibierung von Faktor IXa durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und 20 antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo- Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094 beschrieben.

25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF / Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T.Taniguchi und 30 N.R.Lemoine in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59, aufgezeigt.

Die im nachfolgenden aufgeführten Publikationen beschreiben eine anti-tumorale Wirkung von TF-VII und Faktor Xa Inhibitoren bei verschiedenen Tumorarten:

35

K.M. Donnelly et al. in *Thromb. Haemost.* 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

5 Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Behandlung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen,

10 Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, venöse Thrombose, pulmonale Embolie, arterielle Thrombose, myocardiale Ischämie, instabile Angina und auf Thrombose basierender Schlaganfall.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch zur Behandlung oder Prophylaxe von atherosklerotischen Erkrankungen wie koronarer arterieller Erkrankung, cerebraler arterieller Erkrankung oder peripherer arterieller Erkrankung eingesetzt.

20 Die Verbindungen werden auch in Kombination mit anderen Thrombolytika bei myocardialem Infarkt eingesetzt, ferner zur Prophylaxe zur Reocclusion nach Thrombolyse, percutaner transluminaler Angioplastie (PTCA) und koronaren Bypass-Operationen.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden ferner verwendet zur Prävention von Rethrombose in der Mikrochirurgie, ferner als Antikoagulantien im Zusammenhang mit künstlichen Organen oder in der Hämodialyse.

30 Die Verbindungen finden ferner Verwendung bei der Reinigung von Kathetern und medizinischen Hilfsmitteln bei Patienten *in vivo*, oder als Antikoagulantien zur Konservierung von Blut, Plasma und anderen Blutprodukten *in vitro*. Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung bei solchen Erkrankungen, bei denen die Blutkoagulation entscheidend zum Erkrankungsverlauf beiträgt oder eine

35 Quelle der sekundären Pathologie darstellt, wie z.B. bei Krebs

einschließlich Metastasis, entzündlichen Erkrankungen einschließlich Arthritis, sowie Diabetes.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden weiterhin Verwendung zur Behandlung von Migräne (F.Morales-Asin et al., Headache, 40, 2000, 45-47).

10 Bei der Behandlung der beschriebenen Erkrankungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Kombination mit anderen thrombolytisch wirksamen Verbindungen eingesetzt, wie z.B. mit dem "tissue plasminogen activator" t-PA, modifiziertem t-PA, Streptokinase oder Urokinase. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit den anderen genannten Substanzen entweder gleichzeitig oder vorher oder 15 nachher gegeben.

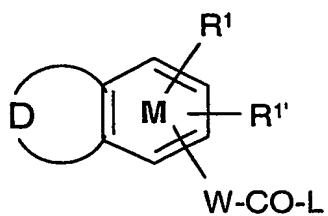
15 Besonders bevorzugt ist die gleichzeitige Gabe mit Aspirin, um ein Neuaufreten der Thrombenbildung zu verhindern.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden auch verwendet in Kombination mit Blutplättchen-Glycoprotein-Rezeptor (IIb/IIIa)-Antagonisten, die die Blutplättchenaggregation inhibieren.

25 Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-20 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

30 a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I,
worin X CONR² oder CONR²C(R³)₂ bedeutet,

eine Verbindung der Formel II



II

5

worin

L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte

OH-Gruppe bedeutet bedeutet

10 und R¹, R^{1'}, D, M und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist,

15 mit einer Verbindung der Formel III

Z'-Y-T

III

worin

20 Z' NHR² oder NHR²C(R³)₂ bedeutetund R², Y und T die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,

und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,

25

b) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen Rest T, R¹ und/oder R^{1'} in einen anderen Rest T, R¹ und/oder R^{1'} umwandelt,

indem man beispielsweise

30

- i) eine Sulfanylverbindung in eine Iminoverbindung umwandelt,
- ii) eine Aminoschutzgruppe abspaltet,

35

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate dieser Verbindungen. Unter Solvate der

5 Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

10 Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

15 Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

20 Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

25 Gegenstand der Erfindung sind auch Mischungen der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereomerer z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomerer Verbindungen.

30 Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind. Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter D, M, W, X, Y, T, R¹, R^{1'} die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, falls nicht

35 ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

Es bedeuten nachstehend:

Ac	Acetyl
BOC	tert.-Butoxycarbonyl
5	CBZ oder Z Benzoyloxycarbonyl
	DCCI Dicyclohexylcarbodiimid
	DCM Dichlormethan
	DMF Dimethylformamid
10	EDCI N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
	EE Essigester
	Et Ethyl
	Fmoc 9-Fluorenylmethoxycarbonyl
15	HOEt 1-Hydroxybenzotriazol
	Me Methyl
	MBHA 4-Methyl-benzhydrylamin
	Mtr 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	HONSu N-Hydroxysuccinimid
20	OBut tert.-Butylester
	Oct Octanoyl
	OMe Methylester
	OEt Ethylester
25	POA Phenoxyacetyl
	TFA Trifluoressigsäure
	Trt Trityl (Triphenylmethyl).
30	Der Ring M bedeutet vorzugsweise Phenyl.

D kann, falls es vorliegt, ein- zwei- oder dreifach substituiert sein, vorzugsweise durch Hal, A, OR² oder N(R²)₂, auftreten kann, und/oder es kann auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein. Ganz besonders bevorzugt ist eine einfache Substitution durch A oder NH₂.

D bedeutet vorzugsweise -CO-NH-CO, -CO-NH-CH₂-, -NH-CH=CH-,
-O-CH=CH-, -N=CH-O-, -N=CH-NH-, -NH-NH-CO-, -NH-N=N-,
-NH-CO-CH₂-, -NH-CO-O-, -N=CH-S-, -NH-CO-S-, -NH-CO-NH-,
5 -NH-N=CH-, -S-N=CH-, =C-S-N=, -O-N=CH-, -O-NH-CO-, -NH-O-CO-,
-N=CH-CH=CH-, -CH=N-CH=CH-, -N=N-CH=CH-, -N=CH-N=CH-,
-N=CH-CH=N-, -N=N-N=CH-, -NH-CO-CH=CH-, -NH-CH=CH-CO-,
-NH-CO-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-CO-, -NH-CO-N=CH-, -N=CH-NH-CO-,
10 -NH-CO-NH-CO-, -NH-CO-NH-CH₂-, -CH=N-N=CH-, -N-S⁺=-N-,
-O-CH₂-O-, ferner -CH=N-NH-CO-, -CH=CH-NH-, -O-CH₂CH₂-O-,
-CO-NH-NH-CO-, -N=N-NH-CO-, -O-CO-NH-CH₂- oder
-O-CO-NH-CO-, wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache
15 Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes
durch A oder NH₂, auftreten kann.

In einer weiteren Ausführungsform bedeutet D vorzugsweise eine
gesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N
20 und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O-Atome ersetzt sein können,
wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei
zusätzlich eine ein- oder zweifache Substitution der Alkylenkette und/oder
eines darin befindlichen Stickstoffes durch NH₂ auftreten kann, oder D
25 fehlt.

D bedeutet besonders bevorzugt -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-,
-NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -O-N=CH- oder -CH=N-O-, wobei zusätzlich an
30 D eine einfache Substitution durch NH₂ auftreten kann, oder D fehlt.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4,
5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin
Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner
35 auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl,
1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-,

2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

5 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl.

10 Alkoxy bedeutet vorzugsweise z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Trifluormethoxy oder Cyclopentoxy.

15 Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

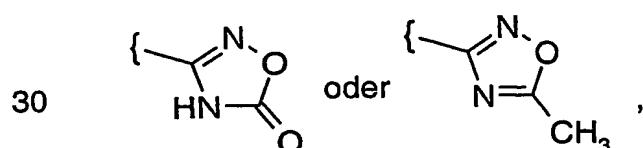
15 Alkylen bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen, ferner verzweigtes Alkylen.

20 COR² bedeutet z.B. CHO oder -COA.

20 -COA (Acyl) bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, ferner auch Butyryl, Pentanoyl, Hexanoyl oder z.B. Benzoyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

25 R¹ bedeutet bevorzugt CN, CONH₂, CONA₂, NH₂, C(=S)NH₂, CH₂NH₂, CH₂CH₂NH₂, unsubstituiertes oder einfach durch OH, OCOA oder OCOOA substituiertes -C(=NH)-NH₂,



wobei A vorzugsweise Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen bedeutet.

35 R¹ bedeutet vorzugsweise H, -[C(R³)₂]_n-N(R³)₂, CON(R²)₂, C(=S)NH₂ oder N(R²)₂, besonders bevorzugt H, CH₂NH₂, NH₂, CONH₂ oder C(=S)NH₂.

R¹ bedeutet vorzugsweise H.

5 R² bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

R²' bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

10 R²'' bedeutet vorzugsweise z.B. H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen.

15 W bedeutet einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R² substituiert sein kann.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform bedeutet W einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R² substituiert sein kann.

25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet W z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R² substituiertes Cyclohexan-diyl, Cyclopantan-diyl, Phenylén, Biphenylén, Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl, Piperidin-diyl oder Piperazin-diyl.

30 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet W z.B. unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A oder Hal substituiertes Cyclohexan-diyl, Cyclopantan-diyl, Phenylén, Biphenylén, Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl, Piperidin-diyl oder Piperazin-diyl.

W bedeutet besonders bevorzugt unsubstituiertes oder einfach durch A, CONH₂ oder COOA substituiertes Pyrazol-diyl oder Thiazol-diyl, wobei A insbesondere Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃ bedeutet.

5 X bedeutet vorzugsweise CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂, ganz besonders bevorzugt CONH.

10 Y bedeutet vorzugsweise Alkylen oder Ar-diyl, besonders bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen oder unsubstituiertes oder einfach durch A, Cl oder F substituiertes 1,4-Phenylen, ferner auch Pyridin-diyl, vorzugsweise Pyridin-2,5-diyl.

15 Y bedeutet insbesondere unsubstituiertes oder einfach durch Methyl, Ethyl, Propyl, Br, Cl oder F substituiertes 1,3- oder 1,4-Phenylen, ganz besonders bevorzugt ist 1,4-Phenylen.

20 Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOH, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NSO₂A, COH, SO₂NH₂, S(O)_mA, -(CH₂)_n-COOR² oder -O-(CH₂)_o-COOR² substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

25 Ar bedeutet z.B. unsubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentyloxy, Hexyloxy, Nitro, Cyan, Formyl, Acetyl, Propionyl, Trifluormethyl, Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Benzyloxy, Sulfonamido, Methylsulfonamido, Ethylsulfonamido, Propylsulfonamido, Butylsulfonamido, Dimethylsulfonamido, Phenylsulfonamido, Carboxy, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Aminocarbonyl mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

30 35 Het bedeutet z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-

Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Ioxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxaliny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylendioxyphenyl, 3,4-Methylendioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylendioxy)phenyl, 2,3-Dihydro-

benzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylendioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl.

5 Het¹ hat die bevorzugten Bedeutungen wie Het.

T bedeutet vorzugsweise einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O- Atomen, der ein- oder zweifach 10 durch =S, =NR², =NOR², =N-CN, =N-NO₂, =NCOR², =NCOOR², =NOCOR² substituiert ist, insbesondere durch =S, =NR² oder =NOR², sowie vorzugsweise weiterhin ein- oder zweifach durch A substituiert sein kann.

15 T bedeutet insbesondere ein- oder zweifach durch =NR², =S oder =NOR² substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-20 bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Pyrazol-2-yl, [1,3,4]-Thiadiazol-3-yl, Imidazolidin-1-yl oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl, die vorzugsweise weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können.

25 T bedeutet weiterhin besonders bevorzugt z.B. 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1H-pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2H-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-30 piperazin-1-yl, Pyrazol-2-yl, 1,2-Dihydropyrazol-2-yl, 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl, 2-Imino-[1,3,4]-thiadiazol-3-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl ganz besonders bevorzugt ist 2-Imino-piperidin-1-yl, sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino-, Thioxo- und 35 =N-(CH₂)₁₋₃NA'₂ – Derivate, wobei A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen bedeutet.

5 T bedeutet in einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform z.B. 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl oder 3-Imino-1,2-Dihydro-pyrazol-2-yl, sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Cyanimino-, Alkoxyimino- und Thioxo-Derivate, wobei die heterocyclischen Reste vorzugsweise weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können.

10 T bedeutet in einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform z.B. 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Thioxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl, 2-Methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Hydroxy-imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl oder 3-Imino-1,2-Dihydro-pyrazol-2-yl, wobei die heterocyclischen Reste vorzugsweise weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können.

15 20 Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

25 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Iw ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30 in Ia D fehlt
 bedeutet;

35 in Ib M ein Phenylring
 bedeutet;

in Ic D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, OR² oder N(R²)₂, auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt sein kann,

5 bedeutet;

in Id D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A oder NH₂, auftreten kann,

10 bedeutet;

in Ie D fehlt oder eine gesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden

15 bedeutet,

und wobei zusätzlich eine ein- oder zweifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch NH₂ auftreten kann,

20

25

30

35

in If D fehlt oder $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-$,
bedeutet,
5 und wobei zusätzlich an D eine einfache Substitution durch NH_2
auftreten kann;

10 in Ig R^1 H, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{n}-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ oder $\text{N}(\text{R}^2)_2$,
 $\text{R}^{1\prime}$ H,
bedeuten;

15 in Ih R^1 H, CH_2NH_2 , CONH_2 , $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ oder NH_2 ,
 $\text{R}^{1\prime}$ H,
bedeuten;

20 in II W einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O-
und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R^2
substituiert sein kann,
bedeutet;

25 in Ij W unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^2
substituiertes Cyclohexan-diyl, Cyclopantan-diyl, Phenylen,
Biphenylen, Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-
diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl,
30 Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl,
Piperidin-diyl oder Piperazin-diyl
bedeutet;

35 in Ik W unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes
Pyrazol-diyl,

bedeutet;

in II X CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂

bedeutet;

5

in Im X CONH bedeutet;

in In Y Alkylen oder Ar-diyl bedeutet;

10

in Io Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenyle

bedeutet;

15

in Ip T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocylus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S- Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, =NR², =NOR², =N-CN, =N-NO₂, =NCOR², =NCOOR², =NOCOR² substituiert ist, sowie ein- oder zweifach durch A, CON(R²)₂ oder COOR² substituiert sein kann,

bedeutet;

25

in Iq T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocylus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S- Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, =NR², =N-CN oder =NOR² substituiert ist, sowie ein- oder zweifach durch A, CON(R²)₂ oder COOR² substituiert sein kann,

bedeutet;

30

in Ir T ein- oder zweifach durch =NR², =S, =N-CN, oder =NOR² substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-

35

yl, Pyrazol-2-yl, Imidazolidin-1-yl, [1,3,4]-Thiadiazol-3-yl- oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl, die weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können,

5 bedeutet;

in Is T 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1*H*-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2*H*-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl, Pyrazol-2-yl, 1,2-Dihydropyrazol-2-yl, 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl, 2-Imino-[1,3,4]-thiadiazol-3-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino-, Thioxo- und =N-(CH₂)₁₋₃NA'₂ – Derivate, wobei A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen bedeutet, und wobei die Heterocyclen weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können,

10 bedeutet;

15

20

in It T 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl oder 3-Imino-1,2-Dihydro-pyrazol-2-yl, sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino- und Thioxo-Derivate, wobei die heterocyclischen Reste weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können,

25 bedeutet;

30

in Iu D fehlt oder -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -O-N=CH- oder -CH=N-O-,

35 M ein Phenylring,

5	R^1	H, CH_2NH_2 , $CONH_2$, $C(=S)NH_2$ oder NH_2 ,
	R^1'	H,
	W	einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R^2 substituiert sein kann,
	R^2	H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
10	R^2'	H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
	X	$CONH$, $CONHCH_2$, CH_2NH oder CH_2NHCH_2 ,
	Y	Alkylen oder Ar-diyl,
15	Ar	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, NH_2 , NO_2 , CN, COOH, $CONH_2$, $NHCOA$, $NHCONH_2$, $NHSO_2A$, COH, SO_2NH_2 , $S(O)_mA$, $-(CH_2)_n-COOR^2$ oder $-O-(CH_2)_o-COOR^2$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,
	m, n	jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,
20	o	1, 2 oder 3,
	T	ein- oder zweifach durch $=NR^2$, $=N-CN$, $=S$ oder $=NOR^2$ substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, $1H$ -Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, $2H$ -Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Pyrazol-2-yl, [1,3,4]-Thiadiazol-3-yl, Imidazolidin-1-yl oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl, die weiterhin ein- oder zweifach durch A, $CONH_2$ oder $COOA$ substituiert sein können,
25		bedeuten;
30	in Iv	D fehlt oder $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-NH-N=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-O-N=CH-$ oder $-CH=N-O-$, M ein Phenylring,
	R^1	H, CH_2NH_2 , $CONH_2$, $C(=S)NH_2$ oder NH_2 ,
35	R^1'	H,

5 W unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^2
 substituiertes Cyclohexan-diyl, Cyclopentan-diyl, Phenylén,
 Biphenylén, Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-
 diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl,
 Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl,
 Piperidin-diyl oder Piperazin-diyl,

10 R^2 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 $R^{2'}$ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

15 X CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂,
 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl
 oder F substituiertes Phenylén,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder
 6 C-Atomen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt
 sein können,

20 T ein- oder zweifach durch =NR², =N-CN, =S oder =NOR²
 substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl,
 Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-
 Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-
 yl, Pyrazol-2-yl, [1,3,4]-Thiadiazol-3-yl, Imidazolidin-1-yl
 oder 1,2-Dihdropyrazol-2-yl, die weiterhin ein- oder
 zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein

25 können,
 bedeuten;

in Iw 30 D fehlt oder -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-,
 -NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -O-N=CH- oder -CH=N-O-,
 M ein Phenylring,
 R¹ H, CH₂NH₂, CONH₂, C(=S)NH₂ oder NH₂,
 R^{1'} H,
 W unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes
 Pyrazol-diyl oder Thiazol-diyl,
 X CONH,

35

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenylen,

T 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl oder 3-Imino-1,2-Dihydro-pyrazol-2-yl, sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Cyanimino-, Alkoxyimino- und Thioxo-Derivate, wobei die heterocyclischen Reste weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können,

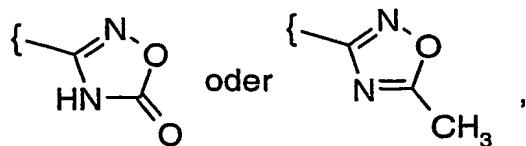
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

15 bedeuten;

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden 25 Teilformeln Iaa bis Iac ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30 in Iaa D fehlt,
M Phenyl,
R¹ unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes -C(=NH)-NH₂,



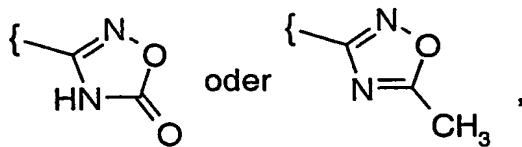
5 R^1 H,
 W einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
 aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O-
 und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R^2
 substituiert sein kann,

10 R^2 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 R^2' H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 X CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂,
 Y Alkylen oder Ar-diyl,
 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,
 A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOH, CONH₂, NHCOA,
 NHCONH₂, NSO₂A, COH, SO₂NH₂, S(O)_mA,
 -(CH₂)_n-COOR² oder -O-(CH₂)_o-COOR² substituiertes
 Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

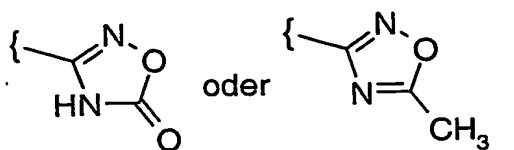
20 m, n jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,
 o 1, 2 oder 3,
 T ein- oder zweifach durch =NR², =S oder =NOR²
 substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl,
 Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-
 Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-
 yl, Pyrazol-2-yl oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl, die weiterhin
 ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,

30 bedeuten;

in lab D fehlt,
 M Phenyl,
 R¹ unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes
 -C(=NH)-NH₂,



5 R^1 H,
 W unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^2
 substituiertes Cyclohexan-diyl, Cyclopentan-diyl, Phenylén,
 Biphenylén, Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-
 diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl,
 10 Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl,
 Piperidin-diyl oder Piperazin-diyl,
 R^2 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 R^2' H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
 15 X CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂,
 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl
 oder F substituiertes Phenylén,
 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder
 6 C-Atomen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt
 20 sein können,
 T ein- oder zweifach durch =NR², =S oder =NOR²
 substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl,
 Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-
 25 Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-
 yl, Pyrazol-2-yl oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl, die weiterhin
 ein- oder zweifach durch A substituiert sein können,
 bedeuten;
 30 in lac D fehlt,
 M Phenyl,
 R^1 CN, NH₂, CH₂NH₂, CH₂CH₂NH₂,
 unsubstituiertes oder einfach durch OH substituiertes
 35 -C(=NH)-NH₂,



5 R¹ H,
W unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes
 Pyrazol-diyl,
X CONH,
10 Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl
 oder F substituiertes Phenylen,
T 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-
 [1,3,4]thiadiazol-3-yl oder 3-Imino-1,2-Dihydro-pyrazol-2-yl,
 sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino-
15 und Thioxo-Derivate, wobei die heterocyclischen Reste
 weiterhin ein- oder zweifach durch A substituiert sein
 können,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder
20 6 C-Atomen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
 können,
 bedeuten;
25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereo-
 isomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

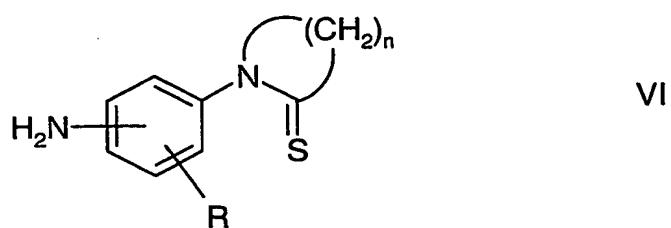
5

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie neu, so können sie aber nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

10

Nach folgendem Schema lassen sich alle Verbindungen der folgenden Formel VI (mit R = H oder Methyl; n = 3, 4 oder 5) synthetisieren.

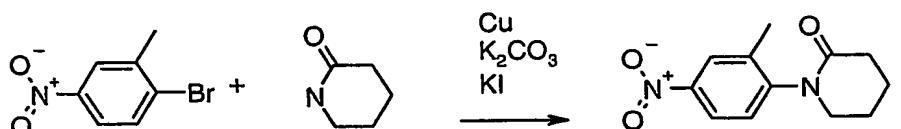
15



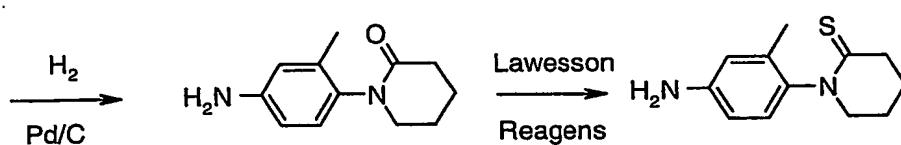
20

Z.B. Synthese von 1-(4-Amino-2-methylphenyl)-piperidin-2-thion:

25

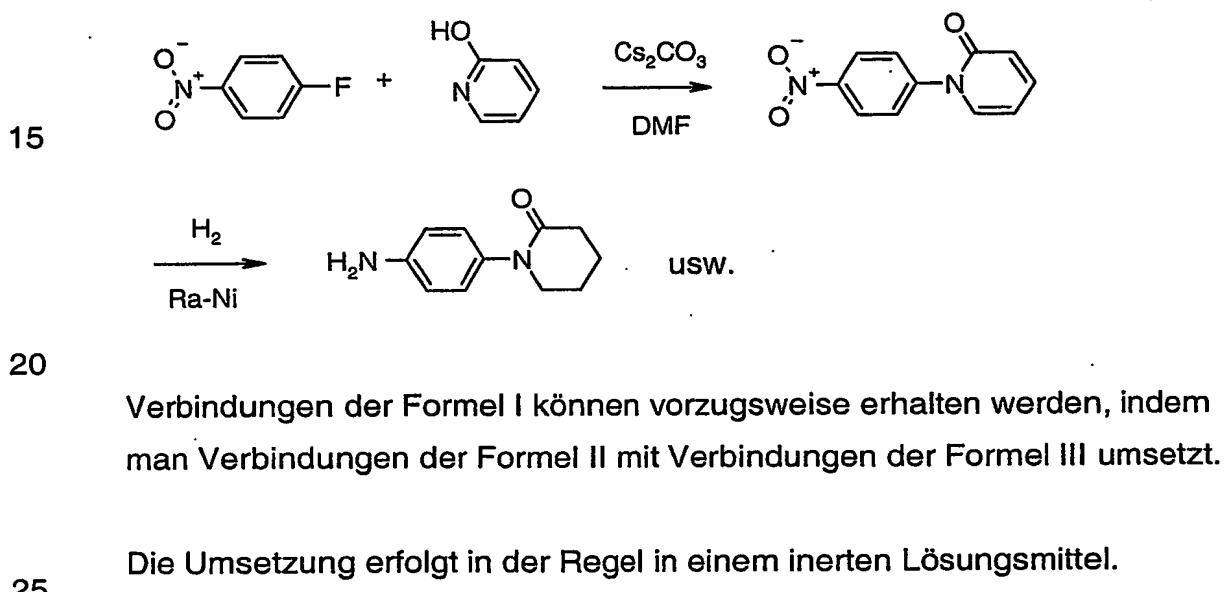
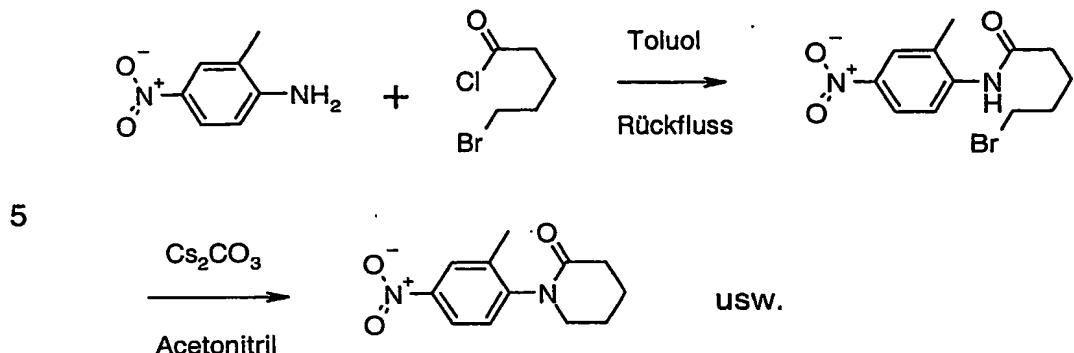


30



Alternativsynthese:

35



Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylool; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykol-monomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF);

Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

10

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

15

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

20

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin, N-Methylmorpholin, oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel II.

25

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

30

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa -30° und 140°, normalerweise zwischen -10° und 90°, insbesondere zwischen etwa 0° und etwa 70°.

35

Als inerte Lösungsmittel eignen sich die oben genannten.

5 Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt.

10 Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende 15 geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die anstelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch anstelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

20 Bevorzugte Ausgangsstoffe sind auch die Oxadiazolderivate, die in die entsprechenden Amidinoverbindungen überführt werden können.

25 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

30 Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des 35 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten

Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind

5 Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC (tert.-Butyloxycarbonyl), 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC; Arylsulfonyl wie 10 Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, 15 Fmoc, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und 20 bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernt sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des 25 Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen 30 Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

35 Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit

starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ, Benzyl oder die Freisetzung der Amidinogruppe aus ihrem Oxadiazoldérivat) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C

in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, 5 Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Trifluormethylbenzol, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; 10 Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, 15 Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel. 20

Ester können z.B. mit Essigsäure oder mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

25 Ferner kann man freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkylhalogenid alkylieren, oder mit $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$ umsetzen, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und /oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin 30 bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

35 Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel

wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B.

5 Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B.

10 Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ehandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

20 Andererseits können Verbindungen der Formel I mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden.

25 Auch physiologisch unbedenkliche organische Basen, wie z.B. Ethanolamin können verwendet werden.

30 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in verschiedenen enantiomeren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch aktiver Form vorliegen.

35 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereoisomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann,

5 kann es wünschenswert sein, die Enantiomere zu verwenden. In diesen Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei der Synthese eingesetzt werden.

10 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trenn-
mittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen
15 von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromato-
graphische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trenn-
mittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere
20 Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/
Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Her-
stellung eines Arzneimittels (pharmazeutische Zubereitung), insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit
mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder
30 Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

35 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), 5 parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.

10 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver; Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder 15 oder auch als Nasenspray. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, 20 Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

25 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose 30 nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen verwendet werden.

35 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche

Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

10

Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

15

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

- (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und
- (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

25

Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophylisierter Form vorliegt.

35

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,

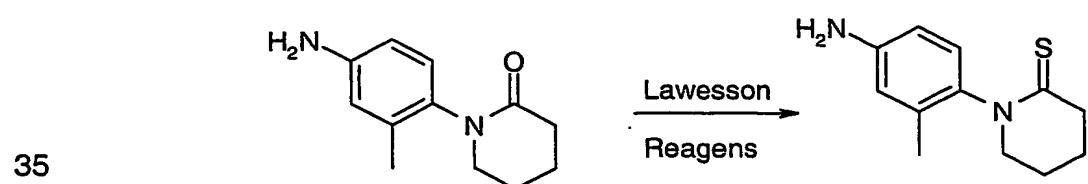
10 in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des 15 Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: 20 Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
 FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$
 ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$ (wenn 25 nichts anderes angegeben)

Beispiel 1

30 Herstellung eines Aminbausteines:



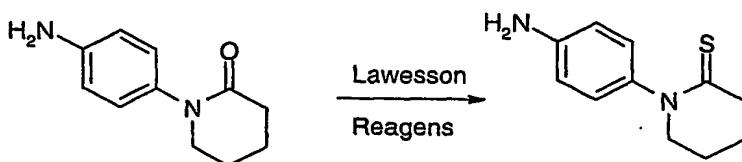
10 g (48.95 mmol) 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-on werden zusammen mit 9.9 g (24.48 mmol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,2,4]dithiadiphosphetan 2,4-disulfide (Lawesson - Reagens) in 70ml wasserfreiem Toluol zum Sieden erhitzt. Nach 40 min. wird das
 5 Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Dichlormethan (DCM)/ 1 M wässriger Salzsäure aufgenommen. Nach mehrmaligem Waschen mit DCM stellt man mit konz. Natronlauge auf einen pH-Wert von 12 ein. Extraktion mit DCM, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen des
 10 Lösungsmittels liefern 9.25g (41.98 mmol) 1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-piperidin-2-thion:

Beispiel 2

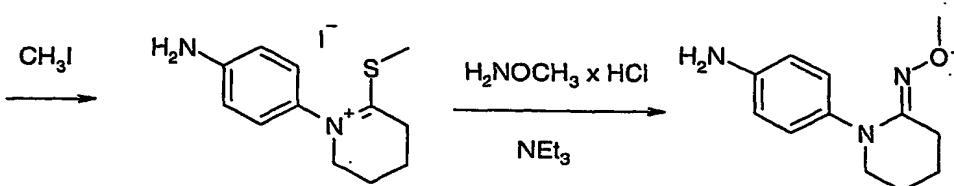
15

Herstellung eines Aminbausteins:

20



25



35

2.1 15 g (78.8 mmol) 1-(4-Aminophenyl)-piperidin-2-on werden zusammen mit 16.0 g (39.5 mmol) 2,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-[1,3,2,4]dithiadiphosphetan 2,4-disulfid (Lawesson-Reagens) in 100 ml wasserfreiem Toluol zum Sieden erhitzt. Nach 45 min. wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in Dichlormethan und 2 N HCl aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und mit konz. NaOH auf einen pH-Wert von 12 eingestellt.

Extraktion mit Dichlormethan, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels liefern 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-thion als farblosen Feststoff, ESI 207.

2.2 Eine Lösung von 3.74 g (18.1 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-5
2-thion in 30 ml Aceton wird mit 1.25 ml (20.0 mmol) Iodmethan versetzt und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft: 1-(4-Amino-phenyl)-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridinium-iodid als bräunlicher Feststoff; ESI 221.

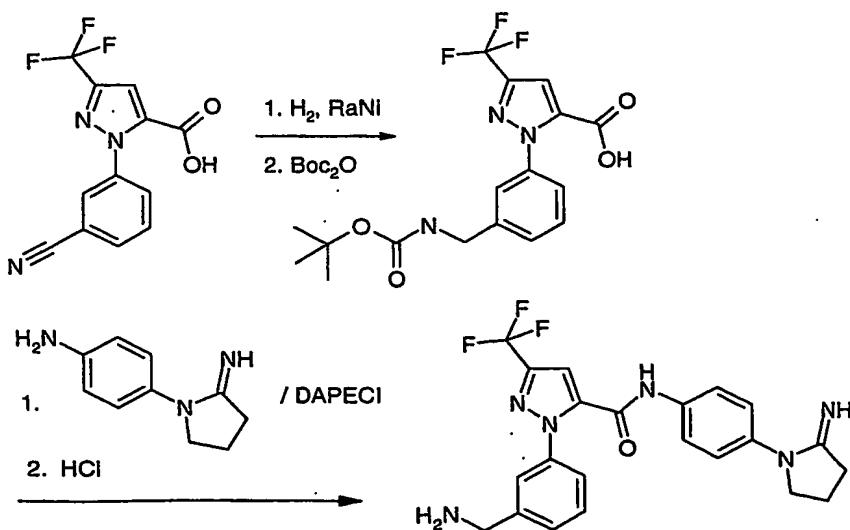
10 2.3 Eine Lösung von 2.68 g (12.1 mmol) 1-(4-Amino-phenyl)-6-methylsulfanyl-2,3,4,5-tetrahydropyridinium-iodid und 1.01 g (12.1 mmol) O-Methylhydroxylammoniumchlorid in 30 ml Ethanol wird mit 3.5 ml (25 mmol) Triethylamin versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, in Wasser aufgenommen und der entstandene Niederschlag abfiltriert: 1-(4-Amino-phenyl)-piperidin-2-on-O-methyl-oxim als farbloser Feststoff; ESI 220.

Beispiel 3

20

Herstellung von 2-(3-Aminomethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid ("AA")

25



3.1 430 mg (1.53 mmol) 2-(3-Cyan-phenyl)-5-trifluoromethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure werden in 10 ml 10%igem Ammoniak in Methanol an Raney-Nickel hydriert. Nach Aufarbeitung und Fällung mit Ether erhält man 370 mg 2-(3-Aminomethyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure.

5

3.2 370 mg (1.3 mmol) 2-(3-Aminomethyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure werden in 6 ml Wasser suspendiert und mit 303 mg (2.86 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Anschließend tropft man eine Lösung von 312 mg (1.43 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 12 ml 1,4-Dioxan zum Reaktionsgemisch und röhrt 18 Stunden bei Raumtemperatur. Nach üblicher Aufarbeitung werden 360 mg 2-[3-(*tert*-Butoxycarbonyl-amino-methyl)-phenyl]-5-trifluoromethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure als 10 Produkt isoliert.

15

3.3 360 mg (0.93 mmol) 2-[3-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-5-trifluoromethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure werden in 2.5 ml N,N-Dimethylformamid mit 211 mg (1.0 mmol) 4-(2-Imino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamin-hydrochlorid unter Zugabe von 192 mg (1 mmol) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimidhydrochlorid und 153 mg (1.0 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhält man 333 mg (3-[5-[4-(2-Imino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butyl ester.

20

3.4 333 mg (0.61 mmol) (3-[5-[4-(2-Imino-pyrrolidin-1-yl)-phenylcarbamoyl]-3-trifluoromethyl-pyrazol-1-yl]-benzyl)-carbaminsäure-*tert*-butyl ester werden in 1 ml Ethanol gelöst und mit 5 ml HCl in Ether versetzt. Nach Einengen und Fällen mit Ether isoliert man 289 mg 2-(3-Aminomethyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid ("AA") in Form des Dihydrochlorides als 25 Produkt.

Beispiel 4

4.1 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
5 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-
carbonsäure mit

10 1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-thion die Verbindung
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid.

15 4.2 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-
carbonsäure mit

20 1-(4-Amino-2-chlor-phenyl)-pyrrolidin-2-thion die Verbindung
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[3-chlor-4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid ("BB"),
ESI 508.

25 4.3 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-
carbonsäure mit

30 1-(4-Amino-phenyl)-2-imino-pyrrolidin die Verbindung
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid, ESI 457.

Beispiel 5

35 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-
carbonsäure mit

1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-on-O-methyl-oxim,
1-(4-Amino-2-methyl-phenyl)-pyrrolidin-2-on-O-methyl-oxim,

die Verbindungen

5 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid, ESI
487;
10 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[3-methyl-4-(2-methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-
amid, ESI 515.

Beispiel 6

15 6.1 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
2-(3-BOC-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2-*H*-pyrazol-3-
carbonsäure mit

20 4-(2-Imino-pyrrolidin-1-yl)-phenylamin,
4-(2-Imino-5-methyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin,
3-Brom-4-(2-imino-5-methyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin,
4-(1,5-Dimethyl-3-imino-1,2-dihydro-pyrazol-2-yl)-phenylamin,

25 und anschließender BOC-Abspaltung die Verbindungen

2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
30 2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-methyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-
amid,
35 2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[3-brom-4-(2-imino-5-methyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-
phenyl]-amid,

2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(1,5-dimethyl-3-imino-1,2-dihydro-pyrazol-2-yl)-phenyl]-amid.

5 6.2 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
 2-(3-BOC-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit
 1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-thion und anschließender BOC-
10 Abspaltung die Verbindung
 2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid.

15 6.3 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit
 3-Brom-4-(2-imino-5-methyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin,
 4-(2-Imino-5-methyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin,
20 4-(2-Imino-imidazolidin-1-yl)-phenylamin,
 4-(2-Imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenylamin,
 4-(2-Cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenylamin,
 4-(2-Cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenylamin,
25 4-(2-Imino-5-ethyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin,
 4-(2-Imino-5-aminocarbonyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin,
 4-(2-Imino-5-ethoxycarbonyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin,
30 die Verbindungen
 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[3-brom-4-(2-imino-5-methyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid, ESI 567, 568;

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-methyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid, ESI 488;

5 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-amid;

10 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-amid;

15 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-amid ("CA");

20 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-amid;

25 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-ethyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid ("CB"),

20 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-aminocarbonyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid,

25 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-ethoxycarbonyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid.

30 6.4 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von

35 5-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-2-methyl-thiazol-4-carbonsäure mit
4-(2-Imino-5-ethyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin

die Verbindung

5-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-2-methyl-thiazol-4-carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-ethyl-3H-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid.

35 6.5 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure
mit 4-(2-Imino-5-ethyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenylamin
die Verbindung
5 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-methyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-
N-[4-(2-imino-5-ethyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid.

Beispiel 7

10 7.1 Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
2-(3-BOC-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2-*H*-pyrazol-3-
carbonsäure mit

15 1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-on-*O*-methyl-oxim,
1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-thion

und anschließender BOC-Abspaltung die Verbindungen
20 2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-*N*-[4-(2-methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-*N*-[4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid.

25

Beispiel 8

Analog Beispiel 3 erhält man durch Umsetzung von
30 2-(3-Thiocarbamoyl-phenyl)-5-trifluoromethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure mit
1-(4-Amino-phenyl)-pyrrolidin-2-on-*O*-methyl-oxim die Verbindung
2-(3-Thiocarbamoyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-*N*-[4-(2-methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid.

35

Beispiel 9

Herstellung von 2-(3-Aminomethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid

5

Eine Lösung von 2-(3-BOC-aminomethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-methylsulfanyl-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid, Iodid in ketonfreiem Ethanol wird mit Hydroxylammonium

10

Hydrochlorid und Triethylamin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 20 Stunden wird zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Wasser eingerührt und abfiltriert. Das Rohprodukt wird nach der

15

Trocknung mit 20 ml HCl in Ether vesetzt. Nach 20 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und mit Ether ausgerührt. Man erhält 2-(3-Aminomethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid.

20

Pharmakologische Daten

Affinität zu Rezeptoren

25

Tabelle 1

30

Verbindung Nr.	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"AA"	9.6 x 10 ⁻⁹	2.3 x 10 ⁻⁸
"BB"	3.3 x 10 ⁻⁷	1.8 x 10 ⁻⁷
"CA"	2.0 x 10 ⁻⁷	6.9 x 10 ⁻⁸
"CB"	9.2 x 10 ⁻⁸	1.5 x 10 ⁻⁷

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

5

Beispiel A: Injektionsgläser

10

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

20

15

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

25

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

Beispiel D: Salbe

35

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

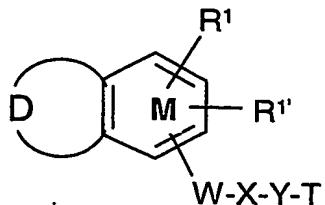
Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5



10

worin

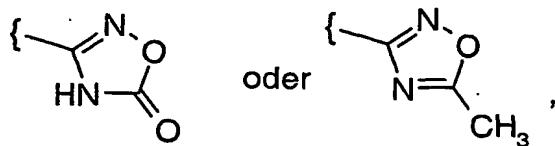
D fehlt oder
eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ auftreten kann, und wobei ferner auch eine CH_2 -Gruppe der Alkylenkette durch eine $\text{C}=\text{O}$ -Gruppe ersetzt sein kann,

M ein Phenylring oder ein aromatischer Heterocyclus, der 1-2 N-, O- und/oder S-Atome enthalten kann,

30 R^1 , R'^1 jeweils unabhängig voneinander H, Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN , COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{C}(\text{=S})\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}$ oder $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^3)_2$, CN , unsubstituiertes oder einfach durch $\text{C}(\text{=O})\text{R}^3$, COOR^3 , OR^3 , OCOR^3 , OCOOR^3 oder durch eine

35

konventionelle Aminoschutzgruppe substituiertes $-\text{C}(\text{=NH})-\text{NH}_2$,



10	R^2	H, A, $-(C(R^3)_2)_n-Ar$, $-(C(R^3)_2)_n-Het$, $-(C(R^3)_2)_n-Cycloalkyl$, $-(C(R^3)_2)_n-N(R^3)_2$ oder $-(C(R^3)_2)_n-OR^3$,
	$R^{2'}$	H, A, $-(C(R^3)_2)_n-Ar'$, $-(C(R^3)_2)_n-Het'$, $-(C(R^3)_2)_n-Cycloalkyl$, $-(C(R^3)_2)_n-N(R^3)_2$ oder $-(C(R^3)_2)_n-OR^3$,
15	$R^{2''}$	H, A, $-(C(R^3)_2)_n-Ar'$ oder $-(C(R^3)_2)_n-Cycloalkyl$, $-(C(R^3)_2)_n-N(R^3)_2$ oder $-(C(R^3)_2)_n-OR^3$,
	R^3	H oder A,
20	W	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R^2 substituiert sein kann,
	X	$CONR^2$, $CONR^2C(R^3)_2$, $-C(R^3)_2NR^2$ oder $-C(R^3)_2NR^2C(R^3)_2$, $-C(R^3)_2O-$, $-C(R^3)_2OC(R^3)_2$ - oder NR^2CO ,
25	Y	Alkylen, Cycloalkylen, Het-diyl oder Ar-diyl,
	T	einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch $=S$, $=NR^2$, $=N-CN$, $=N-NO_2$, $=NOR^2$, $=NCOR^2$, $=NCOOR^2$, $=NOCOR^2$ substituiert ist und ferner ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, $-(C(R^3)_2)_n-Ar$, $-(C(R^3)_2)_n-Het$, $-(C(R^3)_2)_n-Cycloalkyl$, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , $NR^2CON(R^2)_2$, NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $S(O)_mA$ substituiert sein kann,
30		
35		

A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome und/oder durch $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein können,

5 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OR^3 , $\text{N}(\text{R}^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(\text{R}^3)_2$, NR^3COA , $\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{A}$, COR^3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$ oder $-\text{O-}[C(\text{R}^3)_2]_o\text{-COOR}^2$ substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

10 Ar' unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal substituiertes Phenyl oder Benzyl,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Carbonylsauerstoff, =S, = $\text{N}(\text{R}^3)_2$, Hal, A, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Ar}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Het}^1$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-Cycloalkyl}$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-OR}^2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-COOR}^2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{COA}$, $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{-NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ substituiert sein kann,

15 Het¹ einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Carbonylsauerstoff, =S, = $\text{N}(\text{R}^3)_2$, Hal, A, OR^2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$, NO_2 , CN, COOR^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NR^2COA , $\text{NR}^2\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{NR}^2\text{SO}_2\text{A}$, COR^2 , SO_2NR^2 und/oder $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$ substituiert sein kann,

20 Hal F, Cl, Br oder I,

n 0, 1 oder 2,

30 m 0, 1 oder 2,

35 o 1, 2 oder 3

bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

5

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin
D fehlt,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
10 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin
15 M ein Phenylring bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der
Ansprüche 1-3,
worin
20 D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-
gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome
durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder
25 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens
bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine
ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette
30 und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch Hal, A,
OR² oder N(R²)₂, auftreten kann, und wobei ferner auch eine
CH₂-Gruppe der Alkylenkette durch eine C=O-Gruppe ersetzt
sein kann,

35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 5. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-4,
 worin
 D eine gesättigte, ganz oder teilweise ungesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette bedeutet, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O- und/oder 1 bis 2 S-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden und wobei zusätzlich eine ein-, zwei- oder dreifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch A oder NH₂, auftreten kann,
 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-5,
 worin
 D fehlt oder eine gesättigte 3- bis 4-gliedrige Alkylenkette, bei der 1 bis 3 C-Atome durch N und/oder 1 bis 2 C-Atome durch 1 bis 2 O-Atome ersetzt sein können, wobei jedoch höchstens bis zu 3 C-Atome ersetzt werden
 bedeutet,
 und wobei zusätzlich eine ein- oder zweifache Substitution der Alkylenkette und/oder eines darin befindlichen Stickstoffes durch NH₂ auftreten kann,

15 35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-6,

worin

D fehlt oder $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,

10 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-$, bedeutet,

und wobei zusätzlich an D eine einfache Substitution durch NH_2 auftreten kann;

15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1

worin

R^1 H , $-\text{[C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{C}(\text{=S})\text{NH}_2$ oder $\text{N}(\text{R}^2)_2$,

$\text{R}^{1'}$ H

bedeuten,

25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-8,

worin

R^1 H , CH_2NH_2 , CONH_2 , $\text{C}(\text{=S})\text{NH}_2$ oder NH_2 ,

$\text{R}^{1'}$ H ,

35 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 10. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-9,
worin

W einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder
10 aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R² substituiert sein kann,
bedeutet,

15 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

20 11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-10,
worin

W unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R² substituiertes Cyclohexan-diyl, Cyclopentan-diyl, Phenylen, Biphenylen, Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl, Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl, Piperidin-diyl oder Piperazin-diyl

30 bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

35 12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-11,

worin

W unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Pyrazol-diyi bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
5 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

13. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der
10 Ansprüche 1-12,

worin

X CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂ bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
15 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

14. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der
20 Ansprüche 1-13,

worin

X CONH bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
25 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

15. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der
30 Ansprüche 1-14,

worin

Y Alkylen oder Ar-diyi bedeutet,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
35 Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

16. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-15,

worin

Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder F substituiertes Phenyl

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

17. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-16,

worin

T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S- Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, =NR², =NOR², =N-CN, =N-NO₂, =NCOR², =NCOOR², =NOCOR² substituiert ist, sowie ein- oder zweifach durch A, CON(R²)₂ oder COOR² substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

18. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-17,

worin

T einen einkernigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S- Atomen, der ein- oder zweifach durch =S, =NR², =N-CN oder =NOR² substituiert ist, sowie ein- oder zweifach durch A, CON(R²)₂ oder COOR² substituiert sein kann,

bedeutet,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5

19. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-18,
worin

10 T ein- oder zweifach durch =NR², =S, =N-CN, oder =NOR² substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1H-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2H-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, 15 Pyrazol-2-yl, Imidazolidin-1-yl, [1,3,4]-Thiadiazol-3-yl- oder 1,2-Dihdropyrazol-2-yl, die weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können,
bedeuten,

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25 20. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-19,
worin

30 T 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1H-pyridin-1-yl, 3-Imino-morpholin-4-yl, 4-Imino-1H-pyridin-1-yl, 2,6-Diimino-piperidin-1-yl, 2-Imino-piperazin-1-yl, 2,6-Diimino-piperazin-1-yl, 2,5-Diimino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-1,3-oxazolidin-3-yl, 3-Imino-2H-pyridazin-2-yl, 2-Imino-azepan-1-yl, 2-Hydroxy-6-imino-piperazin-1-yl, Pyrazol-2-yl, 1,2-Dihdropyrazol-2-yl, 2-Methoxy-6-imino-piperazin-1-yl, 2-Imino-[1,3,4]-thiadiazol-3-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl sowie
35

die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino-, Thioxo- und $=N-(CH_2)_{1-3}NA'{}_2$ – Derivate, wobei A' Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, oder 6 C-Atomen bedeutet, und wobei die Heterocyclen weiterhin ein- oder zweifach durch A, $CONH_2$ oder $COOA$ substituiert sein können, bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

10 21. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-20,

15 worin

15 T 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl oder 3-Imino-1,2-Dihydro-pyrazol-2-yl, sowie die entsprechenden Hydroxyimino-, Alkoxyimino- und Thioxo-Derivate, wobei die heterocyclischen Reste weiterhin ein- oder zweifach durch A, $CONH_2$ oder $COOA$ substituiert sein können,

20

bedeuten,

25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

30 22. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-21,

worin

30 D fehlt oder $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-NH-N=CH-$, $-CH=N-NH-$, $-O-N=CH-$ oder $-CH=N-O-$,

M ein Phenylring,

35

R¹ H, CH_2NH_2 , $CONH_2$, $C(=S)NH_2$ oder NH_2 ,

R¹ H,

W einen einkernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Carbo- oder Heterocyclus mit 1 bis 2 N-, O- und/oder S-Atomen, der ein- oder zweifach durch R² substituiert sein kann,

5 R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

R^{2'} H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

X CONH, CONHCH₂, CH₂NH oder CH₂NHCH₂,

Y Alkylen oder Ar-diyl,

10 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OH, NH₂, NO₂, CN, COOH, CONH₂, NHCOA, NHCONH₂, NSO₂A, COH, SO₂NH₂, S(O)_mA, -(CH₂)_n-COOR^{2'} oder -O-(CH₂)_o-COOR^{2'} substituiertes Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl,

15 m, n jeweils unabhängig voneinander 0, 1 oder 2,

o 1, 2 oder 3,

T ein- oder zweifach durch =NR², =N-CN, =S oder =NOR² substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, 1*H*-Pyridin-1-yl, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, 2*H*-Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl, Pyrazol-2-yl, [1,3,4]-Thiadiazol-3-yl, Imidazolidin-1-yl oder 1,2-Dihydropyrazol-2-yl, die weiterhin ein- oder zweifach durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können,

20 bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

25

30

23. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1-22,
35 worin

D fehlt oder $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
 $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-$,
5 M ein Phenylring,
R¹ H, CH_2NH_2 , CONH_2 , $\text{C}(\text{=S})\text{NH}_2$ oder NH_2 ,
R^{1'} H,
10 W unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R²
substituiertes Cyclohexan-diyl, Cyclopentan-diyl, Phenylén,
Biphenylén, Furan-diyl, Thiophen-diyl, Pyrrol-diyl, Imidazol-
diyl, Pyrazol-diyl, Oxazol-diyl, Isoxazol-diyl, Thiazol-diyl,
Isothiazol-diyl, Pyridin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyrrolidin-diyl,
R² H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
R^{2'} H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,
15 X CONH , CONHCH_2 , CH_2NH oder CH_2NHCH_2 ,
Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder
F substituiertes Phenylén,
A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6
20 C-Atomen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
können,
T ein- oder zweifach durch $=\text{NR}^2$, $=\text{N}-\text{CN}$, $=\text{S}$ oder $=\text{NOR}^2$
substituiertes Piperidin-1-yl, Pyrrolidin-1-yl, $1H$ -Pyridin-1-yl,
Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl, 1,3-Oxazolidin-3-yl, $2H$ -
25 Pyridazin-2-yl, Azepan-1-yl, 2-Aza-bicyclo[2.2.2]-octan-2-yl,
Pyrazol-2-yl, [1,3,4]-Thiadiazol-3-yl, Imidazolidin-1-yl oder
1,2-Dihydropyrazol-2-yl, die weiterhin ein- oder zweifach
durch A, CONH_2 oder COOA substituiert sein können,
30 bedeuten,
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.
35 24. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der
Ansprüche 1-23,

worin

D fehlt oder -CH=N-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-,
-NH-N=CH-, -CH=N-NH-, -O-N=CH- oder -CH=N-O-,
M ein Phenylring,
5 R¹ H, CH₂NH₂, CONH₂, C(=S)NH₂ oder NH₂,
R¹' H,
W unsubstituiertes oder einfach durch A substituiertes Pyrazol-
diyl oder Thiazol-diyl,
10 X CONH,
Y unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, Br, Cl oder
F substituiertes Phenylen,
T 2-Imino-pyrrolidin-1-yl, 2-Imino-piperidin-1-yl, 2-Imino-
15 [1,3,4]thiadiazol-3-yl, 2-Imino-imidazolidin-1-yl oder 3-Imino-
1,2-Dihydro-pyrazol-2-yl, sowie die entsprechenden Hydroxy-
imino-, Cyanimino-, Alkoxyimino- und Thioxo-Derivate, wobei
die heterocyclischen Reste weiterhin ein- oder zweifach
durch A, CONH₂ oder COOA substituiert sein können,
20 A unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6
C-Atomen und/oder auch 1-7 H-Atome durch F ersetzt sein
können,
bedeuten,
25 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und
Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

30 25. Verbindungen gemäß Anspruch 1 ausgewählt aus der Gruppe

2-(3-Aminomethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2H-pyrazol-3-
35 carbonsäure-N-[4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
5 2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-methyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid,
10 2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(1,5-dimethyl-3-imino-1,2-dihydro-pyrazol-2-yl)-phenyl]-amid,
2-(3-Amino-benzo[d]isoxazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
15 2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
2-(3-Amino-1*H*-indazol-5-yl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-thioxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
20 2-(3-Thiocarbamoyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
2-(3-Aminomethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
25 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[3-methyl-4-(2-methoxy-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
30 2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[3-brom-4-(2-imino-5-methyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid,
2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-methyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-phenyl]-amid,
35

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
5

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-imidazolidin-1-yl)-3-methyl-phenyl]-
amid,
10

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-cyanimino-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-amid,
15

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-cyanimino-3-methyl-imidazolidin-1-yl)-phenyl]-
amid,
20

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-ethyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-
phenyl]-amid,
25

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-aminocarbonyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-
yl)-phenyl]-amid,
30

2-(3-Aminocarbonyl-phenyl)-5-trifluormethyl-2*H*-pyrazol-3-
carbonsäure-N-[4-(2-imino-5-ethoxycarbonyl-3*H*-[1,3,4]thiadiazol-3-
yl)-phenyl]-amid,
35

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

5 26. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1-24 sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, dadurch gekennzeichnet, daß man

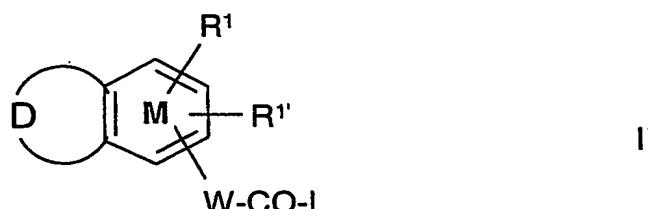
10

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $X = \text{CONR}^2$ oder $\text{CONR}^2\text{C}(\text{R}^3)_2$ bedeutet,

15

eine Verbindung der Formel II

20



worin

25

L = Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet bedeutet und R^1 , R^1' , D, M und W die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, daß falls eine weitere OH- und/oder Aminogruppe vorliegt, diese geschützt ist,

30

mit einer Verbindung der Formel III

$Z'-Y-T$

III

35

worin

Z' NHR² oder NHR²C(R³)₂ bedeutet
und R², Y und T die in Anspruch 1 angegebenen
Bedeutungen haben,
umsetzt,
5 und anschließend gegebenenfalls eine Schutzgruppe abspaltet,
b) und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen
Rest T, R¹ und/oder R¹' in einen anderen Rest T, R¹ und/oder
10 R¹ umwandelt,
indem man beispielsweise
15 i) eine Sulfanylverbindung in eine Iminoverbindung umwandelt,
ii) eine Aminoschutzgruppe abspaltet,
und/oder
eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.
20
27. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 25 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors Xa.
25 28. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 25 als Inhibitoren des Koagulationsfaktors VIIa.
30 29. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 25 und/oder ihre
pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,
einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie
gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.
35 30. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I
gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 25 und/oder ihre

pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und mindestens einen weiteren Arzneimittelwirkstoff.

5 31. Verwendung von Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 25 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

10 32. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

15 (a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 25 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

20 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

25 33. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 25 und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Migräne, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen,

30 35. in Kombination mit mindestens einem weiteren Arzneimittelwirkstoff.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/05898

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/4155 A61K31/4178 A61K31/433 A61K31/42 C07D403/12
C07D417/12 C07D413/14 C07D403/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 28269 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 2 July 1998 (1998-07-02) the whole document z.B. Beispiel 241 -----	1-33
X	WO 98 57937 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 23 December 1998 (1998-12-23) the whole document z.B. Beispiel 21 -----	1-33
X	WO 98 57951 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 23 December 1998 (1998-12-23) the whole document z.B. Beispiel 68 ERFINDUNG 2 -----	1-33

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2003

Date of mailing of the international search report

07.11.03

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. [REDACTED]

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

SEE SUPPLEMENT SHEET

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-33 (in part)

compounds in which T is substituted by =S.

2. Claims 1-33 (in part)

compounds in which T is substituted by =N-R², =N-CN,
=N-NO₂, =NOR², =NCOR², =NCOOR² or NOCOR².

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9828269	A 02-07-1998	AU 730224 B2		01-03-2001
		AU 5602098 A		17-07-1998
		CN 1246847 A		08-03-2000
		EA 3056 B1		26-12-2002
		EE 9900316 A		15-02-2000
		EP 0946508 A1		06-10-1999
		HR 970698 A1		31-10-1998
		HU 0000735 A2		28-04-2001
		JP 2001509145 T		10-07-2001
		LT 99076 A , B		25-02-2000
		LV 12430 A		20-02-2000
		LV 12430 B		20-07-2000
		NO 992633 A		20-08-1999
		NZ 336162 A		29-09-2000
		PL 334250 A1		14-02-2000
		SI 20017 A		29-02-2000
		SK 86699 A3		07-11-2000
		TW 492971 B		01-07-2002
		WO 9828269 A1		02-07-1998
		US 6020357 A		01-02-2000
		ZA 9711586 A		01-07-1999
		BR 9714073 A		09-05-2000
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9857937	A 23-12-1998	AU 8150398 A		04-01-1999
		BR 9810151 A		08-08-2000
		EE 9900584 A		15-08-2000
		EP 0991625 A2		12-04-2000
		HR 980334 A1		30-04-1999
		HU 0003906 A2		28-05-2001
		JP 2002507968 T		12-03-2002
		LT 99146 A , B		25-05-2000
		LV 12516 A		20-07-2000
		LV 12516 B		20-03-2001
		NO 996316 A		17-12-1999
		PL 337831 A1		11-09-2000
		SI 20208 A		31-10-2000
		SK 174699 A3		14-08-2000
		WO 9857937 A2		23-12-1998
		ZA 9805251 A		17-12-1999
		US 5998424 A		07-12-1999
		US 2003092740 A1		15-05-2003
		US 6403620 B1		11-06-2002
-----	-----	-----	-----	-----
WO 9857951	A 23-12-1998	AU 756755 B2		23-01-2003
		AU 7976898 A		04-01-1999
		BR 9810137 A		08-08-2000
		CN 1259942 T		12-07-2000
		EA 3210 B1		27-02-2003
		EE 9900583 A		15-08-2000
		EP 0991638 A1		12-04-2000
		HR 980333 A1		28-02-1999
		HU 0002686 A2		28-01-2002
		JP 2002505686 T		19-02-2002
		LT 99147 A , B		25-04-2000
		LV 12496 A		20-06-2000
		LV 12496 B		20-01-2001
		NO 995965 A		03-12-1999
		NZ 502370 A		25-10-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP/05898

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9857951	A	PL	337756 A1	11-09-2000
		SI	20160 A	31-08-2000
		SK	172899 A3	12-06-2000
		WO	9857951 A1	23-12-1998
		ZA	9805247 A	17-12-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP/05898

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/4155 A61K31/4178 A61K31/433 A61K31/42 C07D403/12
C07D417/12 C07D413/14 C07D403/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 28269 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 2. Juli 1998 (1998-07-02) das ganze Dokument z.B. Beispiel 241 ---	1-33
X	WO 98 57937 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) das ganze Dokument z.B. Beispiel 21 ---	1-33
X	WO 98 57951 A (DU PONT MERCK PHARMA (US)) 23. Dezember 1998 (1998-12-23) das ganze Dokument z.B. Beispiel 68 ERFINDUNG 2 -----	1-33

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

28. Oktober 2003

07.11.03

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Cortés, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP/05898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9828269	A	02-07-1998		AU 730224 B2 AU 5602098 A CN 1246847 A EA 3056 B1 EE 9900316 A EP 0946508 A1 HR 970698 A1 HU 0000735 A2 JP 2001509145 T LT 99076 A ,B LV 12430 A LV 12430 B NO 992633 A NZ 336162 A PL 334250 A1 SI 20017 A SK 86699 A3 TW 492971 B WO 9828269 A1 US 6020357 A ZA 9711586 A BR 9714073 A		01-03-2001 17-07-1998 08-03-2000 26-12-2002 15-02-2000 06-10-1999 31-10-1998 28-04-2001 10-07-2001 25-02-2000 20-02-2000 20-07-2000 20-08-1999 29-09-2000 14-02-2000 29-02-2000 07-11-2000 01-07-2002 02-07-1998 01-02-2000 01-07-1999 09-05-2000
WO 9857937	A	23-12-1998		AU 8150398 A BR 9810151 A EE 9900584 A EP 0991625 A2 HR 980334 A1 HU 0003906 A2 JP 2002507968 T LT 99146 A ,B LV 12516 A LV 12516 B NO 996316 A PL 337831 A1 SI 20208 A SK 174699 A3 WO 9857937 A2 ZA 9805251 A US 5998424 A US 2003092740 A1 US 6403620 B1		04-01-1999 08-08-2000 15-08-2000 12-04-2000 30-04-1999 28-05-2001 12-03-2002 25-05-2000 20-07-2000 20-03-2001 17-12-1999 11-09-2000 31-10-2000 14-08-2000 23-12-1998 17-12-1999 07-12-1999 15-05-2003 11-06-2002
WO 9857951	A	23-12-1998		AU 756755 B2 AU 7976898 A BR 9810137 A CN 1259942 T EA 3210 B1 EE 9900583 A EP 0991638 A1 HR 980333 A1 HU 0002686 A2 JP 2002505686 T LT 99147 A ,B LV 12496 A LV 12496 B NO 995965 A NZ 502370 A		23-01-2003 04-01-1999 08-08-2000 12-07-2000 27-02-2003 15-08-2000 12-04-2000 28-02-1999 28-01-2002 19-02-2002 25-04-2000 20-06-2000 20-01-2001 03-12-1999 25-10-2002

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHTInternationales Aktenzeichen
EP 03/05898**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
	Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:
1. Ansprüche: 1-33 (teilweise)	Verbindungen in denen T durch =S substituiert ist
2. Ansprüche: 1-33 (teilweise)	Verbindungen in denen T durch =N-R2, =N-CN, =N-N02, =NOR2, =NCOR2, =NCOOR2 oder =NOCOR2 substituiert ist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zum Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP/05898

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9857951	A	PL 337756 A1	11-09-2000
		SI 20160 A	31-08-2000
		SK 172899 A3	12-06-2000
		WO 9857951 A1	23-12-1998
		ZA 9805247 A	17-12-1999

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.